棕色脂肪细胞特异基因PRDM16的研究进展与展望

姬凯茜[1,2]　焦丹[1,2]　谢忠奎[1,2]　杨果[1,2*]　段子渊[3*]

(1 中国科学院西北生态环境资源研究院，兰州 730000；2 中国科学院大学，北京 100049)

(3 中国科学院遗传与发育生物学研究所，北京 100101)

摘　要：PR结构域蛋白16(PR domain-containing 16,PRDM16)是棕色脂肪细胞分化过程的重要转录因子，其对维持棕色脂肪细胞的特殊形态特征及细胞功能具有重要的作用。PRDM16不仅能调控棕色脂肪细胞的分化，而且可能是脂肪细胞和肌细胞相互转化的“开关”，还与白色脂肪细胞的米色化过程相关。研究发现，人和家畜的*PRDM16*基因具有丰富的SNPs位点，这些SNPs位点与人类疾病和家畜生产性状之间存在着一定的相关性。鉴于PRDM16在脂肪分化和人类健康等方面的重要性，综述了近十几年来国内外研究者在*PRDM16*基因与蛋白的结构与功能、该基因与疾病和家畜经济性状的相关性等方面的研究成果，并展望了PRDM16的未来研究方向与在人类疾病治疗和动物性状改良方面的应用前景。

关键词：PR结构域蛋白16；蛋白质结构；生物学功能；调控机制；多态性

Advances and Prospects of Brown Adipocyte-Specific Gene PRDM16

JI Kai-xi[1,2]　JIAO Dan[1,2]　XIE Zhong-kui[1,2]　YANG Guo[1,2*]　DUAN Zi-yuan[3*]

(1 *Northwest Institute of Eco- Environment and Resources*, *CAS*, *Lanzhou* 730000, China)

(2 *University of Chinese Academy of Sciences, Beijing* 100049, China)

(3 *Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Sciences*, *Beijing* 100101, China)

Abstract: PRDM16(PR domain-containing 16) is a 16th member of PR domain family, was firstly found in a patient with leukemia and was initially thought to be related to myelodysplastic syndrome(MDS) and chronic myelogenous leukemia(CML). PRDM16 contains six important functional domains, including PR domain(PR), zinc finger domain 1(ZF-1), proximal regulatory region(PRR), repression domain(RD), zinc finger domain 2(ZF-2), and acidic activation domain(AD), respectively. The ablation of PR domain which is an exclusive domain for PRDM family has been linked to MDS and CML; the domains of ZF-1 and ZF-2 are capable to bind to Peroxisome proliferator-activated receptor-α/γ(PPAR-α/γ), CCAAT-enhancer binding proteins-β(CEBP-β), peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator1-α/β(PGC1-α/β) and mediator complex subunit 1(MED1); the RD domain is main site for PRDM16 to bind with C-terminal binding protein-1/2(CtBP-1/2). In mammals, the PRDM16 is involved in a spectrum of biological processes including cell fate determination and development. The PRDM16 is capable to regulate transcription via

---

基金项目：中国科学院百人计划项目（编号：Y629721002），
作者简介：姬凯茜，硕士研究生，专业：生态学，E-mail：ji_kaixi@163.com
通讯作者：杨果，E-mail：yangguo@lzb.ac.cn
　　　　　段子渊，E-mail：zyduan@genetics.ac.cn

intrinsic chromatin-modifying, complexing with histone-modifying. Studies have shown the pivotal roles of PRDM16 in the determination and functions of brown and beige fat cell, as well as in thermogenesis, hematopoiesis and cardiac development. Studies indicated that PRDM16 is a key transcriptional regulator in differentiation of the brown adipocytes. PRDM16 has been found has an important role in maintaining "brown fat cell-specific" morphological properties and biological functions, as well as in association with high abundant mitochondria contents and its thermogenesis capacity. PRDM16 controls a "bidirectional cell fate switch" for skeletal myoblasts and brown fat cells. It involves in a "browning" process in white adipose tissues, which transform white adipocytes into brown/beige adipocytes. PRDM16 has also been related to the increase of visceral fat which may cause the immune response in animals. In the process of "browning", many transcriptional factors were recruited to the promoter or enhancer regions of brown fat-related genes by regulation of PRDM16 through its ZF-1/2 domain. This, in turn, eventually promotes genes expression and BAT differentiation. And the recruit of C-terminal banding protein in the promoter of white fat cell-related genes makes them repressed by PRDM16 via its PLDLS motif in the repression domain. Recently, the genetic variations in the *PRDM16* gene were identified, in humans and livestock and have been associated with a spectrum of diseases and production traits. Those reported SNPs in *PRDM16* were summarized in this review. The SNPs in human *PRDM16* were significantly associated with risk of diseases such as dilated cardiomyopathy, dyslipidemia, migraine without aura and metabolic syndrome. In livestock, variations of *PRDM16* have been mainly associated with growth traits and other important economic traits, including body weight, body size and carcass weight. Because of the potential applications of PRDM16 in treating human diseases and improving economic traits in livestock, the future research areas may focus on understanding the mechanism underlying the action of PRDM16 in adipose biology which may have relevance to other PRDM family members. This new knowledge may also have the potential to be exploited for therapeutic and breeding benefits.

Key words: PRDM16; protein structure; biological function; regulation mechanism; polymorphism

引言

哺乳动物体内存在3种类型的脂肪细胞：白色脂肪细胞、棕色脂肪细胞和米色脂肪细胞。白色脂肪细胞是能量储存的场所；棕色脂肪细胞因其还有丰富的线粒体，成为能量释放的场所；米色脂肪细胞可能是由于在特定条件(冷暴露，β3肾上腺素受体激动剂)刺激下的白色脂肪细胞转化而来，米色脂肪细胞内也有线粒体，也具备能量释放的功能。其中棕色脂肪细胞和米色脂肪细胞的产热机制是线粒体内膜富含的解偶联蛋白1(UCP1)能够运输质子跨过线粒体内膜破坏氧化磷酸化，使得用于合成ATP 的能量以热能形式散失，所以对于棕色脂肪细胞和米色脂肪细胞维持能量平衡和机体内稳态具有重要的意

义。棕色脂肪细胞分化过程受许多基因(*MYF5*, *PPAR-α/β*, *CEBP-β*，*PGC1-α/β*和*UCP1*)调控，PRDM16被发现是其中一种重要的转录调控因子。

PRDM16为PR结构域家族的第16个成员，人类*PRDM16*基因首次是在一例因1号染色体与3号染色体部分区域相互易位t(1;3)(p36;q21)所引发白血病的患者中被发现的，其基因序列定位于1号染色体上，因其氨基酸序列与亲嗜性病毒整合位点1或PR结构域蛋白3(EVI1/PRDM3)具有高度的相似性，PRDM16又被称为类骨髓增生异常综合症1/亲嗜性病毒整合位点1基因1[MEL1(MDS1/EVI1-LIKE GENE 1)][1, 2]。近几年来许多研究证实了PRDM16是棕色脂肪细胞的分化过程中的转录调控因子，对于维持棕色脂肪细胞的特殊形态(包括脂滴和线粒体的形成)，促进相关基因的表达并最终发挥其产热功能具有重要的作用[3, 4]。因而PRDM16结构的改变与多种疾病的发生有关，PR结构域的缺失可能与骨髓增生异常综合征(MDS)、白血病相关[5-8]，PRDM16的变异也与癌症[9, 10]、心肌病[11]、肥胖[12]等具有相关性。家畜(羊、牛)、家禽(鸡)的研究中发现，PRDM16与家畜家的生产性状也具有相关性。鉴于PRDM16的重要性，本文从PRDM16的蛋白结构，生物学功能及相关的调控机制等方面加以综述，并对PRDM16基因未来的研究方向与应用前景进行了展望。

1　人 PRDM16 的蛋白结构

人类的PRDM16蛋白由1276个氨基酸组成[13]。如图1所示，目前发现其具有以下几个重要的功能结构域：1个PR结构域，2个锌指蛋白结合域(zinc-finger domain-1/2)、1个保守的抑制结构域(repression domain, RD)、1个近端调控域(proximal regulatory region, PRR)和1个酸性激活域(acidic activation domain , AD)。图中，A表示PR结构域与组蛋白H3第4位赖氨酸甲基化有关；B表示PRDM16能通过其锌指结构域结合过氧化物酶体增殖物激活受体-α/γ(Peroxisome proliferator-activated receptor-α/γ, PPAR-α/γ)[14]、CCAAT-增强子结合蛋白-β(CCAAT-enhancer binding proteins-β, C/EBP-β)[15]、过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1-α/β(peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator1-α/β, PGC1-α/β)[16, 17]、中介体复合物亚基1(mediator complex subunit 1, MED1)[16, 18]或常染色质组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶1(Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1, EHMT1)[19]等；C表示PRDM16的RD结构域中存在小分子泛素样修饰体(Small ubiquitin-like modifier, SUMO)的结合位点，D表示PRDM16的RD

结构域中存在磷酸化位点；E表示PRDM16通过抑制结构域结合碳末端结合蛋白-1/2(C-terminal binding protein-1/2, CtBP-1/2)[20]。

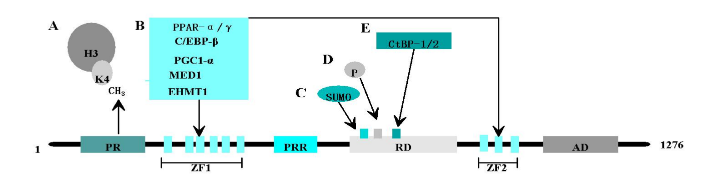


图1 人类PRDM16的蛋白结构（参考自：Ishibashi, et al,. 2015; Chi, et al., 2015)

Fig.1 The human PRDM16 structure (referred from Ishibashi, et al,. 2015; Chi, et al., 2015)

1.1 PR结构域

PR结构域位于PRDM16的N端，是PRDM家族蛋白的特征结构，具有组蛋白赖氨酸转移酶活性，能够促进组蛋白H3-赖氨酸9(histone-3/lysine-9, H3K9)的一甲基化，并生成H3K9mel。H3K9mel随后能够被其他甲基转移酶进行二甲基化和三甲基化[10, 21, 22]。PR结构域的缺失与白血病和MDS等疾病相关[1, 2]。在人类癌症研究中发现，PRDM家族蛋白成员中的PRDM1、PRDM2、PRDM3和PRDM4在患者中存在着2种不同类型的表达产物：一种为全长蛋白，另一种为PR结构域缺失的蛋白(ΔPR)[23, 24]。在癌细胞中，ΔPR蛋白是过表达的，根据PRDM16全长蛋白和ΔPR蛋白表达量与作用机制的不同，Huang等(1999)将这种调控癌症的方式形象地定义为“阴-阳”调控机制[24]。

人类的PRDM16被发现同样存在着2种类似的mRNA及对应蛋白，Nishikata等[2]通过免疫印迹法(WB)鉴定了2种不同的PRDM16产物(见图2)，其中MEL1表示全长的PRDM16蛋白(具有PR结构域)，MEL1S表示PR结构域缺失的PRDM16蛋白。另外，Nishikata等还发现在白细胞介素-3(IL-3)依赖性的小鼠髓样L-G3细胞中，ΔPR的过度表达能够阻断粒细胞集落刺激因子(G-CSF)诱导的粒细胞分化过程，而正常的PRDM16过表达却不能阻断粒细胞的分化过程，因而他认为ΔPR的过度表达可能是诱发t(1;3)阳性髓性白血病的因素之一[2]。然而，在一例因染色体相互易位引起骨髓增生异常综合征2型(MDS-RAEB-2)的患者中，Lahortiga等[25]却发现缺失型的ΔPR在正常组织中也有表达，且表达量与完整的PRDM16蛋白相比没有明显差距。

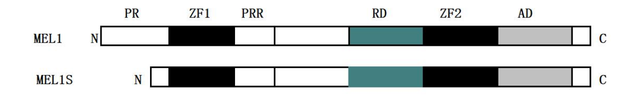


图2 两种类型的人类PRDM16蛋白(参考自：Nishikata, et al., 2003; Lahortiga, et al., 2003)

Fig.2 Two different isoforms of human PRDM16 (referred from Nishikata, et al., 2003; Lahortiga, et al., 2003)

1.2 锌指结构域

PRDM16具有2个锌指结构域，分别为N端锌指结构域ZF1和C端锌指结构域ZF2，二者均是由C2H2类型的锌指基序组成。这2个锌指结构域既是序列特异性DNA的结合位点，也是蛋白与蛋白的相互作用位点[13, 20]。锌指结构域能够结合许多特定蛋白(PGC-1α、MED1、PPAR-γ/α和C/EBP-α/β)并激活PRDM16的生物功能[15]。Kajimura等发现在PRDM16调控的棕色脂肪细胞分化过程中，ZF1的缺失或突变能够明显的阻止棕色脂肪细胞的形成，然而ZF2的突变对于棕色脂肪细胞形成的影响并不显著。类似的，Iida等[16]发现ZF1缺失的突变体(ΔZF1, ΔZF1/2)能显著影响PRDM16和PGC-1α之间的相互作用。

1.3 抑制结构域

PRDM16抑制结构域与白色脂肪细胞特异性基因(抵抗素*resistin*、内皮素受体A *Ednra*和膜联蛋白*Anxa1*等)的调控有关[20]。Kajimura等[20]发现PRDM16能够通过其抑制结构域内的PLDLS基序(最早发现于腺病毒E1A蛋白，由5个连续的氨基酸组成的高度保守基序[26])与CtBP-1/2结合，从而抑制这些白色脂肪细胞特异基因的表达。

2 PRDM16 的生物学功能

2.1 PRDM16 能够维持棕色脂肪细胞的形态特征及产热功能

棕色脂肪细胞具有丰富的线粒体，线粒体内膜富含的解偶联蛋白1(UCP1)能够运输质子跨过线粒体内膜，从而破坏氧化磷酸化，使得用于合成ATP的能量以热能形式散失[27]。因而，棕色脂肪组织也被认为是氧化脂肪和释放热量的场所。PRDM16的缺失能够引起棕色脂肪细胞形态的变化，尤其是线粒体数量的减少；引起基因表达的变化，包括棕色脂肪特异基因(*Cidea*, *Otop1*和*PPAR-α*)、产热基因(*Dio2*, *PGC1-α*和*UCP1*)和线粒体电子传递基因(*Cox3*, *Cox5b*和*Cox8b*)的mRNA水平及蛋白水平的显著下调；以及线粒体数量及产热基因表达的减少所导致的耗氧量的下降、细胞氧化呼吸的减弱和产热功能的减弱[3, 4, 17, 28]。

细胞功能的改变能够引起个体表型的变化。Harms等[4]发现在急性冷暴露的条件下(4℃，3h)，PRDM16缺失的小鼠其核心体温与肩胛区体温显著下降；他还发现小鼠在响应去甲肾上腺素

(norepinephrine, NE)激活棕色脂肪细胞产热的过程中，PRDM16的缺失会导致小鼠耗氧量的下降，瘦肉比率下降以及体重和体长的减小。

2.2 PRDM16 在棕色脂肪细胞和骨骼肌细胞的分化过程中的“开关”作用

研究发现棕色脂肪细胞和骨骼肌细胞共同起源于生肌决定因子5(Myogenic factor 5, Myf5)表达的祖细胞，*PRDM16*基因的过表达可诱导Myf5阳性的祖细胞向棕色脂肪细胞分化；相反，*PRDM16*基因不表达则会使该前体细胞向骨骼肌细胞分化[14, 15, 29]。

Seale [14]等发现异位表达PRDM16的小鼠成肌细胞C2H2和骨骼肌前体细胞会出现与棕色脂肪细胞类似的形态特征和基因表达特征。这些细胞中出现了大量的脂质，其脂肪细胞相关基因(*PPAR-γ*, *AP2*)，棕色脂肪细胞特异基因和产热基因的表达水平显著升高。PRDM16不表达的成肌细胞和骨骼肌前体细胞则形成了多核的骨骼肌细胞[14]。Kajimura等[15]在小鼠纤维母细胞和皮肤纤维细胞中也发现了类似的结果，他发现PRDM16和C/EBP-β的转录复合物能够促进肌细胞向棕色脂肪细胞的转变过程。与之相反，PRDM16缺失的棕色脂肪前体细胞表现出了肌细胞的特征，其细胞呈现长管状，肌球蛋白重链(*MyHC*)、肌球蛋白轻链(*Mlc*)、生肌基因(*Myod*)、肌酸激酶基因(*Mck*) 等与肌细胞分化相关基因表达显著增加[14]。

2.3 PRDM16 促进白色脂肪细胞的“米色化”

Cousin等[30]发现受冷暴露或用β-肾上腺素能受体激动剂刺激后，小鼠的卵巢脂肪组织中*UCP1*基因的表达量增加，并获得了与典型的棕色脂肪相似的产热功能。Seale[28]等发现经过长时间冷刺激或肾上腺素受体激动剂刺激后，小鼠的皮下白色脂肪组织会出现“米色化”现象，这一现象可能与*PRDM16*基因表达量的显著增加相关。Ohno等[31]也发现过表达*PRDM16*基因能促使MYF5阴性(MYF5-)祖细胞向米色脂肪细胞转化。这些研究结果说明在白色脂肪细胞“米色化”过程中PRDM16具有重要的作用[32-34]。

白色脂肪组织是由白色脂肪细胞和脂肪细胞的基质血管组分(Stromal-vascular fraction, SVF)组成，SVF包含了具有分化能力的脂肪前体细胞、成纤维细胞、免疫细胞及与血管形成相关的细胞[28]。Seale等[28]通过腺病毒介导PRDM16过表达实验发现，白色脂肪组织的米色化只发生于这些具有分化能力的SVF细胞中。因此，PRDM16诱导的白色脂肪组织的“米色化”过程被认为只能发生在具有分化能力的

细胞中。

2.4. PRDM16 的缺失导致皮下脂肪表现出内脏脂肪的特征

PRDM16的缺失会导致小鼠的腹股沟皮下脂肪组织出现巨噬细胞(CD11b+F4/80+)；同时，内脏脂肪细胞相关促炎因子血清淀粉样蛋白A(Serum amyloid A3, Saa3)、血管紧张素原(Angiotensinogen, Agt)、脂肪氧化酶(lipoxygenase, Alox15)、骨保护因子(Osteoprotegerin, Opgn)、视黄醛脱氢酶2(Retinaldehyde dehydrogenase 2, Raldh2)以及转录因子(Tcf21, Bnc1和Wt1)等显著增加[35, 36]，而这些因子的表达与内脏脂肪特征的形成具有相关性。

3 PRDM16 的作用机制

3.1 PRDM16-促进棕色脂肪细胞相关基因表达的机制

PRDM16能够募集相关蛋白(PPAR-α/γ, C/EBP-β和MED1)到其棕色脂肪特异基因(*PGC1-α*)的启动子或增强子区，从而促进棕色脂肪特异基因的表达。研究发现棕色脂肪特异基因(*C/EBP-β*, *PPAR-α*和*PGC1-α*)的启动子区具有PRDM16的结合位点[15, 16, 18]。最近的研究发现这些基因的增强子区也具有大量的PRDM16结合位点，这些位点不但靠近基因的转录起始位点，而且具有已活化的组蛋白标志H3K27ac(组蛋白H3第27位赖氨酸乙酰化)[18]。Harms等[18]等发现*PPAR-α*基因序列中存在507个超级增强子(super enhancers, SEs)，其中78%的超级增强子至少具有一个PRDM16的结合位点，PRDM16与超级增强子结合的程度显著强于与普通增强子的结合程度。PRDM16能通过其锌指结构域募集中介复合体MED1到其靶基因的增强子区，从而增强棕色脂肪基因启动子的活性，促进基因的转录过程。这些研究证实棕色脂肪相关基因中的增强子区也可能是PRDM16的结合位点。

Kajimura等[15]认为PRDM16与C/EBP-β结合形成的转录复合物，诱导了PPAR-γ和PGC-1α的表达，随后PRDM16再与PPAR-γ和PGC-1α结合，促进了UCP1的表达。

CCAAT-增强子结合蛋白是一种重要的生脂基因，高表达于棕色脂肪细胞中。在棕色脂肪细胞中具有2种形态，一种活化形态被称为LAP(liver-enriched transcriptional activator protein)，另一种抑制形态被称为LIP(liver-enriched transcriptional inhibitory protein)[37, 38]。体外实验发现，活化形式的C/EBP-β能够结合PRDM16的锌指结构域形成转录复合物，这种转录复合物不但能够促进脂肪基因(*PPAR-γ*、*PGC-1α*)

表达，还能够诱导肌细胞或成纤维细胞(C2C12细胞、MEFs和人皮肤成纤维细胞）向脂肪细胞的转变[15]。

PRDM16与PGC1-α/β结合形成的转录复合物，促进UCP1的表达，调控棕色脂肪细胞的产热功能。Iida等[16]提出了一种PRDM16调控UCP1表达的多步骤模型(见图3)。这一调控过程分为2个主要部分：首先，染色质模板(UCP1)中与配体增强子结合的视黄醇类X受体-α(retinoid X receptor-α, TR)通过其核激素受体结合基序(LXXLL binding motifs, LXXLL,其中，L表示亮氨酸, X可以是任何可能的氨基酸)直接与PGC1-α/β结合，然后PRDM16通过其锌指结构域结合到TR-PGC1-α/β-enhancer复合物上，这种复合物通过结合组蛋白乙酰化转移酶p300，促进蛋白乙酰化和染色质重构。之后，MED1取代PGC1-α/β，通过其N端结合PRDM16，并通过其C末端结合PGC1-α/β，最终形成了一种复杂的前起始复合物。这种复合物能通过MED1作用于RNA聚合酶II，促进UCP1的表达从而调控棕色脂肪细胞的产热过程。

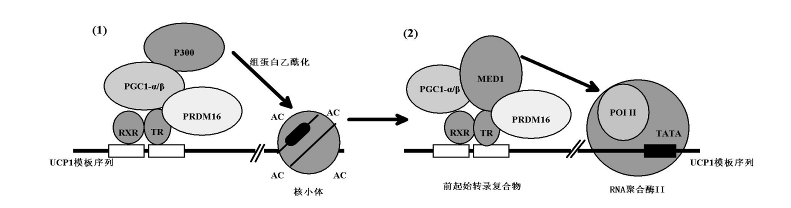


图3 UCP1的多步骤调控模型（参考自：Iida, et al., 2015)

Fig.3 Multistep model for activation of UCP1 by PRDM16 (referred from Iida, et al., 2015)

(1) PRDM16 and p300 are recruited to a TR-PGC-1α/β-enhancer complex in *UCP1* gene, leading to histone acetylation and chromatin remodeling.

(2) The recruitment of MED1 by PRDM16 regulates the preinitiation complex formation and induces the expression of *UCP1* expressing.

3.2 PRDM16-抑制白色脂肪细胞相关基因表达的机制

RDM16能够募集CtBP-1/2到白色脂肪特异基因(*resitin*和*angiotensinogen*)的启动子，抑制白色脂肪特异基因的表达。研究发现CtBP-1是蛋白二聚体，由两条亚基(CtBP-1L和CtBP-1S)组成[39, 40]。Chinnadurai等[40]发现CtBP-1的每条亚基都有2个蛋白基序PLDLS的结合位点，两条亚基通过非共价结合形成了2个疏水性的PLDLS结合缝。Kajimura等[20]发现在PRDM16的抑制结构域内存在PLDLS基序，PLDLS基序是由5个连续的氨基酸(aa 804-808)组成的进化保守序列。他进一步揭示了PRDM16能够通过PLDLS募集CtBP-1/2到白色脂肪细胞特异基因的近侧启动子区，抑制了白色脂肪细胞特异基因启动子的活性，最终抑制这些基因的表达。白色脂肪细胞特异基因*Resitin*和*angiotensinogen*的染色质免疫共沉淀技术(CHIP)结果也证明了这一机制：*resitin*基因序列中PRDM16和CtBP-1/2的作用区域位于启动子上游-179bp ~ -26bp之间，*angiotensinogen*基因序列中PRDM16和CtBP-1/2的作用区域位于启动子近侧

−127bp ~ +23bp之间[20]。

4 展望

4.1 *PRDM16* 基因研究的应用前景

针对*PRDM16*基因的变异进行研究对临床医学和家畜生产性状改良具有重要的意义，现有的*PRDM16*基因的变异与人类疾病的和动物生产性状相关性的报道见表1。

表1 人和几种常见动物*PRDM16*基因的SNPs位点与人类疾病或动物性状的相关性

Table 1 The SNPs reported in *PRDM16* gene and their association with human diseases or animal traits

	SNPs	相关的疾病或性状
人	CM000663.2: g.3414616T>C	扩张型心肌病
	CM000663.2: g.3412301A>T	左室心肌致密化不全[41]
	CM000663.2: g.3412644A>G	
	CM000663.2: g.3402986C>T	
	CM000663.2: g.3411770_3411771insC	
	CM000663.2:g.3402940delG	
	CM000663.2: g.3178267C>G	代谢综合征[42]
	CM000663.2: g.3167148T>A CM000663.2: g.3167148T>C	无先兆偏头痛[43-45]、血脂异常(高密度脂蛋白胆固醇降低)[46]
	CM000663.2: g.3426240G>A CM000663.2: g.3426240G>T	高密度脂蛋白胆固醇升高[46]
	CM000663.2: g.3041036T>C	体重降低
	CM000663.2: g.3385157C>T	血脂异常(高三酰甘油血症,低高密度脂蛋白胆固醇血症)[47]
	CM000677.2: g.61396368T>C	肥胖
牛	XM_001788152: m.1641T>C(547aa) XM_001788152: m.1881G>A(627aa)	南阳牛体重和日增重增加[48]
	NC_007314.3: g.577G>T	南阳牛、郏县红牛和秦川牛体重、日增重、体斜长、胸围增加[49, 50]
	NC_007314.3: g.614T>C	郏县红牛体长、体高、腰角宽增加[49, 50]
	NC_007314.3: g.212237T>C	秦川牛的胸围、体重、腰角宽、十字部增加[49, 50]
鸡	XM_417551: c.1161C>T(Ala/Ala, 387aa)	心重、肝重、四日小腿长增加[51]
	XM_417551: c.1433G>A(Ser/Asn,478aa)	体重、体长增加[52]

4.1.1 PRDM16与人类疾病的治疗

PRDM16调控的棕色脂肪细胞的产热过程对于维持机体能量平衡具有重要的意义。在个体水平上，*PRDM16*的变异和肥胖、血脂异常、无先兆偏头痛等疾病相关(见表1)。PRDM16功能域的缺失可能与骨髓增生异常综合症，白血病等血液病也存在相关性。在小鼠的皮下白色脂肪组织中植入人为改造的成纤维细胞(异位表达*PRDM16*/*PPAR-γ*或者*PRDM16*/*CEBP-β*)能够成功诱导棕色脂肪细胞特异基因*Cidea*, *PGC-1α*和*UCP1*的高表达[3, 15]。这些组织能够强烈地氧化机体摄取的葡萄糖[15]，这对于消耗机体过剩的能量和维持能量平衡具有重要的意义。因而，*PRDM16*的异位表达被认为是治疗人类肥胖等代谢疾病的

一种未来手段。

4.1.2 *PRDM16*与家畜性状改良

如表1所示，家畜的*PRDM16*具有丰富的多态性，这些SNP位点与家畜的生产性状之间存在显著的相关性。Wang等[53]发现XM_001788152:m.1641T>C(547aa)和1881G>A(627aa)基因座与12月龄的南阳牛的体重和日增重显著相关，而且发现CC基因型的体重和平均日增重显著高于TT基因型和TC基因型，AA基因型平均日增重显著高于AG和GG型。研究发现，NC_007314.3:g.577G>T基因座与南阳牛、郏县红牛和秦川牛的体重、日增重、体斜长、和胸围等性状显著相关；NC_007314.3:g.614T>C基因座与郏县红牛的体长、体高、和腰角宽等性状显著相关；NC_007314.3:g.212237T>C基因座秦川牛的胸围、体重、腰角宽、和十字部等性状显著相关[49, 50]。Han等[51]发现XM_417551:c.1161C>T(Ala/Ala, 387aa)基因座与鸡的心重、肝重和小腿长等性状显著相关，而且发现TT基因型的心重和第四日小腿长更高；XM_417551:c.1433G>A(Ser/Asn,478aa)基因座与鸡的体重(初生重、四日体重、八日体重和胴体重)和体长(小腿长、小腿围、胸骨长、体斜长和骨盆宽)显著相关，AA基因型体重和体长显著高于其他两种基因型。*PRDM16*也因此被认为可以作为家畜性状检测的遗传标记基因，未来还需要大量的研究验证*PRDM16*作为遗传标记基因的可能性。

4.2　未来 PRDM16 可能的研究方向

4.2.1　揭示 PR 结构域在 PRDM16 调控棕色脂肪细胞分化过程中的作用

PR结构域是PRDM家族蛋白的特征结构，调控棕色脂肪细胞的分化是PRDM16的重要的生物学功能，但是研究发现，PR结构域缺失并不能阻止PRDM16诱导的棕色脂肪细胞的分化过程[15]。因此，目前普遍推测可能存在一种尚未发现的机制对棕色脂肪细胞的分化起着调控作用。

4.2.2 PRDM16 的功能可能受不同发育阶段的调控

研究发现，PRDM16的缺失对胚胎期、幼鼠期的棕色脂肪细胞的功能影响并不显著，但却显著影响了6月龄、9月龄、11月龄小鼠的棕色脂肪细胞功能。Harms等[4]发现在6月龄的小鼠中，PRDM16的缺失导致棕色脂肪细胞特异性基因UCP1和PPAR-α mRNA及蛋白的水平显著下降；在9月龄的小鼠中，PRDM16的缺失能导致棕色脂肪细胞线粒体数量的显著减少及其功能的退化；然而，PRDM16缺失的11

月龄小鼠，整个棕色脂肪细胞都被白色脂肪细胞取代。由于PRDM3与PRDM16具有相似的结构和功能[4, 54]，因此他认为PRDM3可能补偿了因PRDM16缺失造成的影响，使胚胎期和幼鼠的棕色脂肪细胞没有显著变化。

4.2.3 发现能存在与 PRDM16 结合的未知因子

Uldry等[17]于2006年发现PGC1-α/β能够与PRDM16形成转录复合物；2008年Seale等[14]报道了PPAR-α/γ能够与PRDM16形成转录复合物，Kajimura等[20]报道了CtBPs与PRDM16能够形成转录复合物；Kajimura等[15]于2009年又发现了49种能与PRDM16形成转录复合物的蛋白因子，其中只有8种已知的或被预测的蛋白，他着重报道了C/EBP-β与PRDM16形成的转录复合物以及其启动肌细胞向脂肪细胞的转化过程。然而，针对另外7种蛋白因子、B淋巴细胞瘤-2相关的转录因子、锌指蛋白655、肿瘤抑制蛋白p53/Trp53、CCHC型锌指蛋白8(Zcchc8)、含KRAB和SCAN结构域的锌指蛋白3(Zkscan3)、锌指蛋白143、血管内皮锌指蛋白1(Vezf1)与PRDM16相互作用的研究或报道还很少。近年来又陆续发现EHMT1、MED1[16, 18]、GTF2IRD1[55]等能与PRDM16结合形成转录复合物的因子。因此，可能还存在许多能与PRDM16结合的未知的蛋白因子，未来还需要大量的研究鉴定这些可能蛋白因子并揭示其与PRDM16结合的机制和相关功能。

5 小结

本文主要综述了棕色脂肪细胞特异基因PRDM16的蛋白结构，生物学功能及相关调控机制的研究进展。同时，结合PRDM16基因的多态性与人类疾病和家畜性状之间的相关性，讨论了PRDM16基因研究可能的应用前景。最后针对目前研究中存在的问题，提出了未来PRDM16可能的研究方向。

参考文献：

[1] Mochizuki N, Shimizu S, Nagasawa T, et al. A novel gene, MEL1, mapped to 1p36.3 is highly homologous to the MDS1/EVI1 gene and is transcriptionally activated in t(1;3)(p36;q21)-positive leukemia cells [J]. Blood, 2000, 96(9): 3209-3214.

[2] Nishikata I, Sasaki H, Iga M, et al. A novel EVI1 gene family, MEL1, lacking a PR domain (MEL1S) is expressed mainly in t(1;3)(p36;q21)-positive AML and blocks G-CSF-induced myeloid differentiation [J]. Blood, 2003, 102(9): 3323-3332.

[3] Seale P, Kajimura S, Yang W, et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16 [J]. Cell metabolism, 2007, 6(1): 38-54.

[4] Harms M J, Ishibashi J, Wang W, et al. Prdm16 is required for the maintenance of brown adipocyte identity and function in adult mice [J]. Cell metabolism, 2014, 19(4): 593-604.

[5] Masetti R, Togni M, Astolfi A, et al. Whole transcriptome sequencing of a paediatric case of de novo acute myeloid leukaemia with del(5q) reveals RUNX1 - USP42 and PRDM16 - SKI fusion transcripts [J]. British Journal of Haematology, 2014, 166(3): 449-452.
[6] Jo A, Mitani S, Shiba N, et al. High expression of EVI1 and MEL1 is a compelling poor prognostic marker of pediatric AML [J]. Leukemia, 2015, 29(5): 1076-1083.
[7] Li L, Zhao C T, Cui B L, et al. [Expression of HOXB4, PRDM16 and HOXA9 in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Its Clinical Significance] [J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2016, 24(2): 326-331.
[8] Zhou B, Wang J, Lee S Y, et al. PRDM16 Suppresses MLL1r Leukemia via Intrinsic Histone Methyltransferase Activity [J]. Molecular Cell, 2016, 62(2): 222-236.
[9] Zhu S, Xu Y, Song M, et al. PRDM16 is associated with evasion of apoptosis by prostatic cancer cells according to RNA interference screening [J]. Molecular Medicine Reports, 2016, 14(4): 3357-3361.
[10] Lei Q, Liu X, Fu H, et al. miR-101 reverses hypomethylation of the PRDM16 promoter to disrupt mitochondrial function in astrocytoma cells [J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 5007-5022.
[11] Zaveri H P, Beck T F, Shelly K E, et al. Identification of Critical Regions and Candidate Genes for Cardiovascular Malformations and Cardiomyopathy Associated with Deletions of Chromosome 1p36 [J]. Plos One, 2014, 9(1): e85600:1-10.
[12] Choi J, Kim K J, Koh E J, et al. Gelidium elegans Regulates the AMPK-PRDM16-UCP-1 Pathway and Has a Synergistic Effect with Orlistat on Obesity-Associated Features in Mice Fed a High-Fat Diet [J]. Nutrients, 2017, 9(4): 342-359.
[13] Ishibashi J, Seale P. Functions of Prdm16 in thermogenic fat cells [J]. Temperature, 2015, 2(1): 65-72.
[14] Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch [J]. Nature, 2008, 454(7207): 961-967.
[15] Kajimura S, Seale P, Kubota K, et al. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex [J]. Nature, 2009, 460(7259): 1154-1158.
[16] Iida S, Chen W, Nakadai T, et al. PRDM16 enhances nuclear receptor-dependent transcription of the brown fat-specific Ucp1 gene through interactions with Mediator subunit MED1 [J]. Genes & development, 2015, 29(3): 308-321.
[17] Uldry M, Yang W, St-Pierre J, et al. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation [J]. Cell metabolism, 2006, 3(5): 333-341.
[18] Harms M J, Lim H W, Ho Y, et al. PRDM16 binds MED1 and controls chromatin architecture to determine a brown fat transcriptional program [J]. Genes & development, 2015, 29(3): 298-307.
[19] Ohno H, Shinoda K, Ohyama K, et al. EHMT1 controls brown adipose cell fate and thermogenesis through the PRDM16 complex [J]. Nature, 2013, 504(7478): 163-167.
[20] Kajimura S, Seale P, Tomaru T, et al. Regulation of the brown and white fat gene programs through a PRDM16/CtBP transcriptional complex [J]. Genes & development, 2008, 22(10): 1397-1409.
[21] Pinheiro I, Margueron R, Shukeir N, et al. Prdm3 and Prdm16 are H3K9me1 methyltransferases required for mammalian heterochromatin integrity [J]. Cell, 2012, 150(5): 948-960.
[22] Yang Q, Liang X, Sun X, et al. AMPK/α-Ketoglutarate Axis Dynamically Mediates DNA Demethylation in the Prdm16 Promoter and Brown Adipogenesis [J]. Cell metabolism, 2016, 24(4): 542-554.
[23] Schneider R, Bannister A J, Kouzarides T. Unsafe SETs: histone lysine methyltransferases and cancer [J]. Trends in Biochemical Sciences, 2002, 27(8): 396-402.
[24] Huang S. The retinoblastoma protein-interacting zinc finger gene RIZ in 1p36-linked cancers [J]. Frontiers in Bioscience A Journal & Virtual Library, 1999, 4(1-3): D528-532.
[25] Lahortiga I, Agirre X, Belloni E, et al. Molecular characterization of a t(1;3)(p36;q21) in a patient with MDS. MEL1 is widely expressed in normal tissues, including bone marrow, and it is not overexpressed in the t(1;3) cells [J].

Oncogene, 2004, 23(1): 311-316.
[26] Schaeper U, Boyd J M, Verma S, et al. Molecular Cloning and Characterization of a Cellular Phosphoprotein that Interacts with a Conserved C-Terminal Domain of Adenovirus E1A Involved in Negative Modulation of Oncogenic Transformation [J]. Proc Natl Acad Sci Usa, 1995, 92(23): 10467-10471.
[27] Gesta S, Tseng Y H, Kahn C R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source [J]. Cell, 2007, 131(2): 242-256.
[28] Seale P, Conroe H M, Estall J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice [J]. The Journal of clinical investigation, 2011, 121(1): 96-105.
[29] Fruhbeck G, Sesma P, Burrell M A. PRDM16: the interconvertible adipo-myocyte switch [J]. Trends Cell Biology, 2009, 19(4): 141-146.
[30] Cousin B, Cinti S, Morroni M, et al. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization [J]. Journal of Cell Science, 1992, 103 (4): 931-942.
[31] Ohno H, Shinoda K, Spiegelman B M, et al. PPARgamma agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein [J]. Cell metabolism, 2012, 15(3): 395-404.
[32] Huang L, Pan D, Chen Q, et al. Transcription factor Hlx controls a systematic switch from white to brown fat through Prdm16-mediated co-activation [J]. Nature communications, 2017, 8(1): 1-16.
[33] Chi J, Wu Z, Choi C, et al. Three-Dimensional Adipose Tissue Imaging Reveals Regional Variation in Beige Fat Biogenesis and PRDM16-Dependent Sympathetic Neurite Density [J]. Cell metabolism, 2018, 27(1): 226-240.
[34] Lodhi I J, Dean J M, He A, et al. PexRAP Inhibits PRDM16-Mediated Thermogenic Gene Expression [J]. Cell reports, 2017, 20(12): 2766-2774.
[35] Cohen P, Levy J D, Zhang Y, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch [J]. Cell, 2014, 156(1-2): 304-316.
[36] Ding H, Zheng S, Garcia-Ruiz D, et al. Fasting induces a subcutaneous-to-visceral fat switch mediated by microRNA-149-3p and suppression of PRDM16 [J]. Nature communications, 2015, 7(11533): 1-17.
[37] Wu Z, Xie Y, Bucher N L, et al. Conditional ectopic expression of C/EBP beta in NIH-3T3 cells induces PPAR gamma and stimulates adipogenesis [J]. Genes & development, 1995, 9(19): 2350-2363.
[38] Farmer S R. Transcriptional control of adipocyte formation [J]. Cell metabolism, 2006, 4(4): 263-274.
[39] Nardini M. CtBP/BARS: a dual-function protein involved in transcription co-repression, and Golgi membrane fission [J]. Embo Journal, 2003, 22(12): 3122-3130.
[40] Chinnadurai G. Transcriptional regulation by C-terminal binding proteins [J]. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2007, 39(9): 1593-1607.
[41] Arndt A K, Schafer S, Drenckhahn J D, et al. Fine mapping of the 1p36 deletion syndrome identifies mutation of PRDM16 as a cause of cardiomyopathy [J]. American Journal of Human Genetics, 2013, 93(1): 67-77.
[42] Park Y M, Province M A, Gao X, et al. Longitudinal trends in the association of metabolic syndrome with 550 k single-nucleotide polymorphisms in the Framingham Heart Study [J]. Bmc Proc, 2009, 3(S7): S116:1-7.
[43] Chasman D I, Schürks M, Anttila V, et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population [J]. Nature Genetics, 2011, 43(7): 695-698.
[44] Xiaoping Fan M D, Jing W M, Wen F M, et al. Replication of Migraine GWAS Susceptibility Loci in Chinese Han Population [J]. Headache the Journal of Head & Face Pain, 2014, 54(4): 709-715.
[45] Wang P. The Research on the Correlation between Gene Polymorphism Such as PRDM16,TRPM8,TSPAN2,MMP16etc and Migraine Without Aura [J]. Sichuan Medical Journal, 2016, 37(2): 131-134.
[46] Guo YX, Pei XT, Wang L, et al. Relationship between four SNPs of PRDM16 gene and dyslipidemia and their interaction[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2017, 33(8): 651-655.
郭雅欣，裴晓婷，王黎, et al. PRDM16 基因 4 个 SNPs 位点与血脂异常的关系及其交互作用研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(8): 651-655.

[47] 张菊红, 李南方, 张德莲, 洪静, 周玲. PRDM16 基因单核苷酸多态性与肥胖人群血脂异常的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2013(9):657-661.
Zhang J H, Li N F, Zhang D, et al. Polymorphism of PRDM16 gene:effect on dyslipidemia in obese patients [J]. Journal of Clinical Cardiology, 2013, 29(9): 657-661.
[48] Wang J, Li Z J, Lan X Y, et al. Two novel SNPs in the coding region of the bovine PRDM16 gene and its associations with growth traits [J]. Molecular biology reports, 2010, 37(1): 571-577.
[49] Wang J. The analysis of trancription factor PRDM16 SNP of Bovine and three association with growth traits[D].Xian: Northwest A & F University, 2010.
王璟. 黄牛转录因子 PRDM16 基因的 SNP 检测及其与生长性状的关联分析 [D]. 西安: 西北农林科技大学, 2010.
[50] Wang J, Wang C, Tian R, et al. Sequence variants in the bovine PRDM16 gene associated with body weight in Chinese cattle breeds [J]. Genetics & Molecular Research Gmr, 2012, 11(1): 746-755.
[51] Wu J, Bostrom P, Sparks L M, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human [J]. Cell, 2012, 150(2): 366-376.
[52] Han R L, Wei Y, Kang X, et al. Novel SNPs in the PRDM16 gene and their associations with performance traits in chickens [J]. Molecular biology reports, 2012, 39(3): 3153-3160.
[53] Wang J, Li Z J, Lan X Y, et al. Two novel SNPs in the coding region of the bovine PRDM16 gene and its associations with growth traits [J]. Molecular Biology Reports, 2010, 37(1): 571-577.
[54] Hohenauer T, Moore A W. The Prdm family: expanding roles in stem cells and development [J]. Development, 2012, 139(13): 2267-2282.
[55] Hasegawa Y, Ikeda K, Chen Y, et al. Repression of Adipose Tissue Fibrosis through a PRDM16-GTF2IRD1 Complex Improves Systemic Glucose Homeostasis [J]. Cell metabolism, 2018, 27(1): 180-194.